



TITLE:

# Development of Novel Methods for Synthesis of Fused Indole-Type Compounds( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Iwata, Akira

---

CITATION:

Iwata, Akira. Development of Novel Methods for Synthesis of Fused Indole-Type Compounds. 京都大学, 2018, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21051>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-03-25に公開; 許諾条件により要旨は2018-06-25に公開

京都大学	博 士 （薬科学）	氏 名	岩 田 顕
論文題目	Development of Novel Methods for Synthesis of Fused Indole-Type Compounds（縮環インドール系化合物の新規合成法の開発研究）		

（論文内容の要旨）

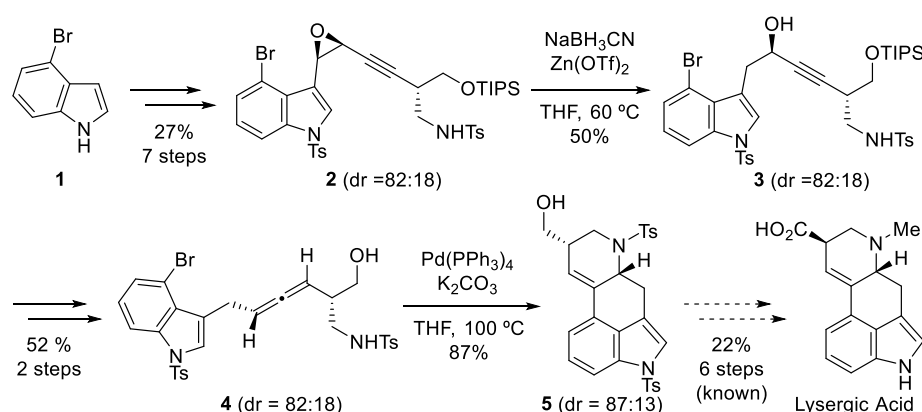
縮環インドールやインドリンは、多くの生物活性天然物や医薬品に含まれる基本構造であるため、これらの構造を一挙に構築する方法論の開発は有機合成上重要な研究課題である。著者は触媒的連続環化反応を用いて縮環インドール型構造を簡便に構築することを目的として、麦角アルカロイドに共通する四環性インドールの新規合成経路の開発と、プロパルギルパラジウムに対するインドールの求核反応を利用したスピロインドリン骨格構築反応の開発を行った。

### 第 1 章：リゼルグ酸の形式不斉全合成研究

麦角アルカロイドはカビの菌核より抽出されたインドールアルカロイドであり、リゼルグ酸をはじめとして数多くの天然物が存在する。所属研究室では以前の研究において、キラルアレンを用いたパラジウム触媒による麦角アルカロイド骨格の一挙構築法を開発し、リゼルグ酸をはじめとする天然物の不斉全合成を達成した。本研究では、鍵中間体であるキラルアレンをより効率的に合成することを目的として、アルキニルエポキシド **2** の位置選択的開環反応を鍵とする新規経路を立案した (Scheme 1)。エポキシド **2** は複数の反応部位を有するため、目的の **3** を得るためには **2** のインドールの隣接位において開環反応が位置選択的に進行する必要がある。

市販の4-ブロモインドール**1**から7工程でエポキシド**2**を合成し、還元反応条件の検討を行った。その結果、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ と $\text{NaBH}_3\text{CN}$ を組み合わせることにより、プロパルギル位のエピメリ化を伴うことなく位置選択的に目的の還元体**3**が得られることを見出した。得られた**3**をアレン**4**へと誘導し、パラジウム触媒を用いた連続環化反応に付すことで、麦

角アルカロイドに共通する基本骨格を有する合成中間体**5**を合成した。中間体**5**はリゼルグ酸に誘導できることを著者らは既に報告している。



**Scheme 1.** Synthesis of (+)-Lysergic Acid by Regioselective Reduction of Epoxide **2** and Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of **4**

### 第 2 章：プロパルギルパラジウムに対するインドールの求核反応を利用したスピロインドリン骨格の構築

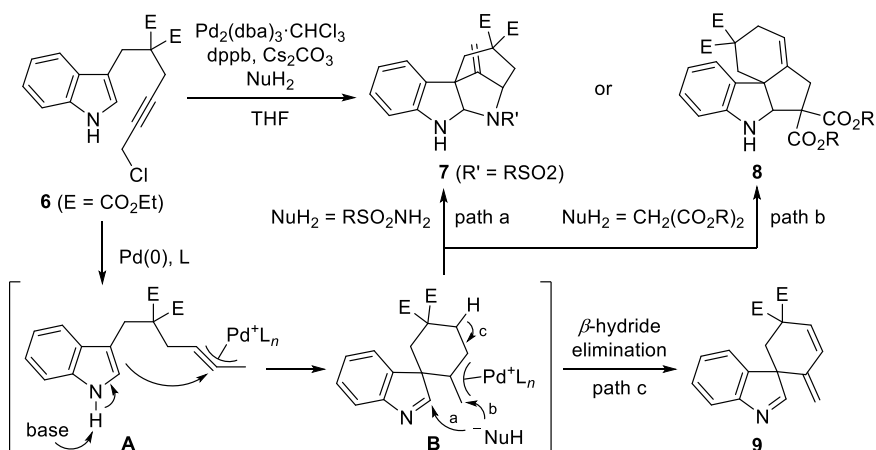
プロパルギル化合物は、パラジウム触媒存在下においてアリルジカチオン等価体として機能し、連続結合形成反応に有用である。著者はインドールの求核性に着目し、分子内にインドール構造を有するプロパルギル化合物と外部求核種を用いれば、連続環化反応が進行して縮環型スピロインドリンが得られることを期待し、以下に

検討を行った (Scheme 2)。

プロパルギルクロリド **6** に対して、パラジウム触媒および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  存在下、求核剤としてスルホンアミドを作用させたところ、プロパルギルパラジウム中間体 **A** を経由した分子内スピロ環化と、イミンおよびアリルパラジウム中間体 **B** に対する外部求核剤による付加環化反応が連続的に進行し、目的の縮環型インドール **7** が生成した (Scheme 2, path a)。

一方、外部求核剤としてマロン酸エステルを用いたところ、環化様式の異なる異性体 **8** を与えることを見出した (path b)。ジェン **9** は中間体 **B** からの  $\beta$ -水素脱離により生成するが (path c)、本反応にアミンを添加すると **9** の生成比が増加した。

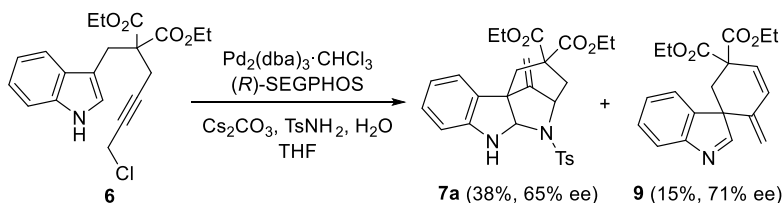
プロパルギルパラジウム錯体の不斉反応はこれまでほとんど検討されていない。



**Scheme 2.** Synthesis of Fused Tetracyclic Spiroindoles via Palladium-Catalyzed Cascade Cyclization of Propargyl Chloride **6**.

著者は引き続き、開発したスピロインドリン骨格構築反応の不斉化を試みた。パラジウム触媒の不斉環境が求核剤のエナンチオ面を制御することを期待して、種々の配位子を用いた反応を検討した。その結果、ビフェニル系配位子の一つである

SEGPPOSを用いた際に、収率38%、65% eeで四環性スピロインドリン**7a**が得られた。また $\beta$ -水素脱離反応が優先したスピロインドール**9**は、収率15%



**Scheme 3.** Enantioselective Synthesis of Spiroindolines **7a** and Spiroindole **9**

、71% eeで得られた。本反応は再現性の面で課題があったが、反応に1当量の水を添加することで、目的の反応が再現性良く進行することを見出した。

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、アルキンあるいはアレンを含む側鎖を有するインドールを基質とした多環性複素環合成について記述している。最初に、エンイン由来のキラルなエポキシドに対する位置選択的な還元反応を開発した。得られたアルコールから導かれるアレンに対して、所属研究室において見出されていたパラジウム触媒連続環化反応を適用することによって、リゼルグ酸誘導体をより短工程で合成できることを示した。さらに、プロパルギルクロリドに対してパラジウム触媒と外部求核体を作作用させることで、三本の結合を巧みに形成し、多環式スピロインドリン骨格を効率的に構築することに成功した。その過程において、外部求核体の種類によって得られる生成物の縮環様式が異なる興味深い知見を見出した。さらに、キラル配位子を添加した反応により、良好なエナンチオ選択性で脱離反応を伴う環化が進行することを明らかにした。

これらの研究成果は、有機金属化学と合成化学の研究領域の発展に貢献するものとして高く評価される。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 30 年 6 月 25 日以降